

DOCKET NO.: 217941US0PCT

#2

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Chiara MALVOLTI et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP00/06916

INTERNATIONAL FILING DATE: July 20, 2000

FOR: FORMULATIONS OF STEROID SOLUTIONS FOR INHALATORY ADMINISTRATION

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

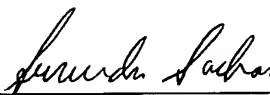
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

**COUNTRY**  
Italy**APPLICATION NO**  
MI99A 001625**DAY/MONTH/YEAR**  
23 July 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP00/06916.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



PCT/EP 00/06916

582

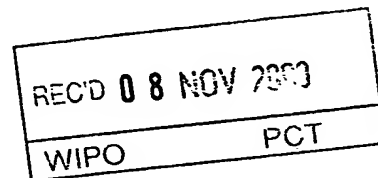
10/030101

Mod. C.E. - 1-4-7

#2

# MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



INV. IND.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per .....

N. MI99A001625.....

EP 00/06916

4

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

R ma, li .....

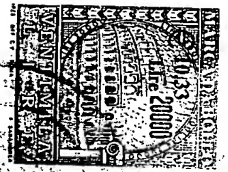
10 AGO. 2000

p-IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE  
Dr A. TESTA

*Armando TESTA*

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA, COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA  
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. N.G. SP  
Residenza Parma codice 01543360345  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.  
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo B1/00

"Formulazioni ottimizzate costituite da soluzioni di steroidi da somministrare per inalazione"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Malvolti Chiara 3) Brambilla Gaetano  
2) Garzia Raffaella 4) Chiesi Paolo

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 2 PROV n. pag. 24 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
Doc. 2) 0 PROV n. tav. \_\_\_\_\_ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o affidamento a opera generale .....  
Doc. 4) 0 RIS designazione inventore .....  
Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
confronta singole priorità  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8) attestati di versamento, totale lire Cinquecentosessantacinquemila# obbligatorio

COMPILATO IL 23/07/1999

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Minoja Fabrizio

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANO

MILANO

MI99A 001625

codice 45

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

NOVANTANOVE

VENTITRE

LUGLIO

L'anno millenovecento

, il giorno

00

del mese di

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

Bidia Michel  
DEPOSITANTE

timbro  
dell'Ufficio

CORTONESI MAHAIZIA  
L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M/99 AOC 25

REG. A

DATA DI DEPOSITO

30/7/99

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

[ ]/[ ]/[ ]

## D. TITOLO

"Formulazioni ottimizzate costituite da soluzioni di steroidi da somministrare per inalazione"

## L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda formulazioni ottimizzate di glicocorticosteroidi antiinfiammatori da somministrare per nebulizzazione ed un procedimento per la loro preparazione. In particolare, l'invenzione riguarda formulazioni per flaconi monodose o polidose sotto forma di soluzioni stabili senza l'impiego di conservanti, di osmolarità ridotta, efficacemente nebulizzabili con le normali apparecchiature e ben tollerate dal paziente.

## M. DISEGNO

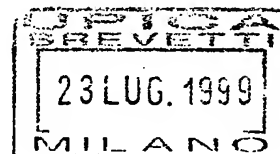


881 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

M/cv **"FORMULAZIONI OTTIMIZZATE COSTITUITE DA SOLUZIONI DI  
STEROIDI DA SOMMINISTRARE PER INALAZIONE"**

a nome : **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**

con sede in: Parma



\* \* \*

La presente invenzione riguarda formulazioni ottimizzate di glicocorticosteroidi antiinfiammatori da somministrare per nebulizzazione ed un procedimento per la loro preparazione.

In particolare, l'invenzione riguarda formulazioni per flaconi monodose o polidose sotto forma di soluzioni stabili senza l'impiego di conservanti, di osmolarità ridotta, efficacemente nebulizzabili con le normali apparecchiature e ben tollerate dal paziente.

### **STATO DELL'ARTE**

La somministrazione di farmaci per nebulizzazione è utilizzata ormai da diversi anni ed è alla base del trattamento delle patologie che causano limitazioni del flusso respiratorio quali ad esempio asma e bronchite cronica.

Il vantaggio della via inalatoria rispetto a quella sistemica risiede principalmente nella possibilità di rilasciare il farmaco direttamente a livello del sito di azione evitando i suoi effetti sistemici collaterali, in modo da dare luogo ad una risposta clinica più rapida e ad un indice terapeutico più elevato.

Tra i vari tipi di farmaci attivi sul sistema respiratorio un posto particolare è occupato dagli antiinfiammatori glicocorticosteroidi quali ad esempio beclometasone dipropionato, fluticasone propionato, flunisolide e

budesonide.

Tali farmaci possono essere somministrati o come aerosol pressurizzati o impiegando nebulizzatori ultrasonici o ad aria compressa.

In quest'ultimo caso, il farmaco viene o sospeso in salina in forma micronizzata o disciolto in miscele idroalcoliche in presenza di eccipienti quali tamponi, stabilizzanti e conservanti.

In particolare, la budesonide, uno degli steroidi più utilizzati per questa via di somministrazione in virtù del migliore rapporto attività topica/attività sistemica, è presente in commercio solo come sospensione acquosa (Pulmicort®), contenente inoltre acido citrico, citrato di sodio, polisorbato 80 ed edetato di sodio.

In generale, le sospensioni sono intrinsecamente meno omogenee delle soluzioni; in secondo luogo, soprattutto durante il periodo di conservazione, possono andare incontro a problemi di stabilità fisica, a causa della formazione di agglomerati o cakes la cui ridispersione può presentare difficoltà.

L'insorgenza di tali fenomeni può dare origine a problemi di ripartizione e quindi di uniformità di dosaggio nella fase di riempimento dei flaconi; a prescindere dal confezionamento, può anche pregiudicare la corretta posologia del farmaco o quanto meno dare luogo ad una somministrazione meno efficace dal punto di vista terapeutico, dal momento che il trasferimento della dose dal flacone all'ampolla del nebulizzatore da parte del paziente potrebbe risultare incompleto.

L'efficacia della somministrazione per nebulizzazione dipende, inoltre,

dalla deposizione di una quantità adeguata di particelle a livello del sito d'azione.

Quando è richiesto il raggiungimento del tratto periferico dell'albero polmonare, uno dei parametri più importanti è la dimensione delle particelle il cui diametro aerodinamico medio (MAD) deve essere inferiore a 5  $\mu\text{m}$ .

Le particelle di MAD maggiore si depositano infatti nel cavo orofaringeo e possono dare origine a effetti collaterali locali; oppure possono essere assorbite e dare quindi origine ad effetti collaterali sistemici.

Ora, le sospensioni in fase acquosa possono andare incontro a problemi in termini di costanza granulometrica nel tempo; è riportato infatti nella tecnica anteriore (Davis S *et al* Int J Pharm 1, 303-314, 1978; Tiano S *et al* Pharm Dev Tech 1, 261-268, 1996; Taylor K *et al* Int J Pharm 153, 93-104, 1997) che, al variare delle condizioni di umidità ambientale, le dimensioni delle particelle sospese possono crescere in seguito a parziale o completa ricristallizzazione della pur piccola quantità di soluto disciolto, con conseguente aumento del MAD; tale aumento può, a sua volta, pregiudicare sia l'efficienza della nebulizzazione, dal momento che tale parametro è inversamente correlato al MAD delle particelle, sia l'efficacia terapeutica, dal momento che le particelle con un MAD superiore a 5  $\mu\text{m}$  non sono in grado di raggiungere il sito preferenziale di azione.

Nel caso di farmaci molto lipofili come gli steroidi, non è possibile allestire semplici soluzioni alla concentrazione desiderata senza l'impiego di un opportuno co-solvente come glicol propilenico, glicerolo o glicol polietilenico. Essendo meno volatili dell'acqua, tali co-solventi ne abbassano

---



la tensione superficiale ritardando la velocità di evaporazione delle goccioline generate per nebulizzazione.

Nelle formulazioni attualmente in commercio come quelle, per esempio, a base di flunisolide, il veicolo è di norma costituito da una miscela di soluzione fisiologica (0.9% salina) e glicole propilenico. La presenza di cloruro di sodio aumenta in modo significativo la osmolarità cosicché tali soluzioni possono risultare poco efficacemente nebulizzate dalle normali apparecchiature in commercio. Un'eccessiva ipertonicità può anche dare luogo a problemi di tollerabilità nel paziente, che si manifestano paradossalmente con tosse e broncospasmo (O'Callaghan C *et al* Lancet, ii, 1424-1425, 1986).



Un altro importante requisito a cui devono soddisfare le formulazioni per uso inalatorio è quello di avere un periodo di conservazione accettabile dal punto di vista farmaceutico. Per garantire la costanza del titolo, limitare la formazione di prodotti di degradazione e impedire la contaminazione microbiologica, si ricorre spesso all'utilizzo di conservanti e stabilizzanti quali antiossidanti e chelanti di metalli. È riportato nella tecnica anteriore che alcune delle sostanze comunemente impiegate a tale scopo possono dare origine a reazioni allergiche o provocare irritazione delle mucose respiratorie (Menendez R *et al* J Allergy Clin Immunol 84, 272-274, 1989; Afferty P *et al* Thorax 43, 446-450, 1988); per di più contribuiscono ad aumentare ulteriormente la osmolarità.

Alla luce dei potenziali problemi e svantaggi delle formulazioni attualmente in commercio a base di farmaci antiinfiammatori

glicocorticosteroidi, sarebbe di grande utilità poter disporre di formulazioni in soluzione stabili, prive di stabilizzanti e conservanti, con una osmolarità tale da consentire una nebulizzazione più efficace e ben tollerata dal paziente.

### **OGGETTO DELL'INVENZIONE**

L'obiettivo principale dell'invenzione è quello di realizzare soluzioni di farmaci antiinfiammatori glicocorticosteroidi in concentrazione terapeuticamente efficace, stabili senza aggiunta di stabilizzanti e conservanti, ben tollerate dal paziente, in grado di essere efficacemente nebulizzate con le normali apparecchiature e di garantire una elevata frazione respirabile generando particelle di principio attivo con un MAD prevalentemente compreso tra 1 e 5  $\mu\text{m}$ .

In particolare, un compito della presente invenzione è quello di preparare soluzioni stabili di steroidi, in particolare budesonide, da utilizzarsi per nebulizzazione, senza l'impiego di conservanti e/o stabilizzanti.

Tale compito viene risolto da una formulazione farmaceutica per l'inalazione mediante nebulizzazione che consiste in una soluzione di uno steroide in cui:

- a) la concentrazione dello steroide è compresa tra 0.01% e 0.1%.
  - b) il veicolo è costituito da una miscela di acqua e glicol propilenico in un rapporto compreso tra 60:40 e 30:70 v/v.
  - c) il pH è compreso tra 3.5 e 5.0 ed è stato corretto utilizzando un acido forte concentrato.
  - d) la percentuale di particelle di principio attivo nebulizzate con MAD minore di 6.8  $\mu\text{m}$  è superiore al 70% e l'efficienza di nebulizzazione è maggiore del
-

20%.

Le formulazioni dell'invenzione sono preparate impiegando un veicolo costituito da una semplice miscela di acqua e glicole propilenico 50:50 v/v, correggendo il pH con acidi forti concentrati come l'acido cloridrico a valori preferibilmente compresi tra 4 e 5. È stato infatti sorprendentemente trovato che se il pH, anziché corretto, viene aggiustato per aggiunta di comuni tamponi salini quali quelli costituiti dalla coppia sodio fosfato bibasico/acido citrico, le soluzioni non si conservano stabili per un tempo accettabile dal punto di vista farmaceutico. Dopo aggiunta di tali tamponi, in condizioni di stabilità accelerata (40° C, 75% U.R.), si osserva infatti, già dopo tre mesi, un calo del titolo superiore/uguale al 10%. Il titolo delle soluzioni semplicemente corrette a pH 4.0 o 4.5 con HCl risulta invece praticamente inalterato dopo 6 mesi in condizioni naturali, mentre in condizioni accelerate si osserva solo un leggero calo del titolo. Le soluzioni dell'invenzione non necessitano dell'aggiunta di stabilizzanti quali chelanti di metalli o altri antiossidanti.

Benché nella tecnica anteriore fosse noto che la stabilità degli steroidi con una catena laterale del tipo diidrossiacetonico, quali budesonide e flunisolide, dipende dal pH e che tali steroidi presentano una regione di maggiore stabilità nell'intervallo 3-5 (Das Gupta V, J Pharm Sci 12, 1453, 1983; Timmins P *et al.* J Pharm Pharmacol 35, 175, 1983), non è mai stato riportato che budesonide è stabile in soluzione in semplice miscela idroalcolica costituita da acqua e glicole propilenico, né che la stabilità dipende in modo così critico da come si opera per aggiustare il pH.

Il pH della formulazione si riflette anche sulla tollerabilità della

---

soluzione nebulizzata. È noto che formulazioni per aerosol con un pH compreso tra 4 e 5 sono ben tollerate dal paziente (Morén F *et al* , Aerosol in Medicine, Elsevier, Amsterdam, 1993, pag. 342). Inoltre, la semplice correzione del pH con un acido forte limita le proprietà tamponanti della soluzione in modo da permettere al pH delle goccioline di cambiare prontamente e assumere valori più accettabili dal punto di vista fisiologico una volta raggiunta l'area polmonare. D'altra parte la correzione del pH naturale dell'acqua a valori più bassi può risultare estremamente vantaggioso quando la soluzione viene conservata in flaconi di vetro dal momento che in tale contenitori il pH tende ad aumentare col tempo influenzando negativamente la stabilità del principio attivo.

Nel brevetto EP 794767 a nome Falk sono descritte soluzioni stabili di budesonide a pH inferiore a 6 da utilizzarsi quali preparati per clisteri e schiume rettali, ma gli esempi riportati relativi a formulazioni idroalcoliche stabili per un tempo accettabile dal punto di vista farmaceutico (almeno 6 mesi), prevedono l'impiego di antiossidanti come l'edetato di sodio o agenti complessanti come le ciclodestrine; in loro assenza, il titolo diminuisce più del 30% già dopo 4 settimane a 40° C. In campo farmaceutico si considera sufficientemente stabile un principio attivo solo se dopo conservazione in condizioni accelerate (40° C, 75% U.R.) per sei mesi, il calo del titolo è inferiore al 5%. Nel caso di semplici soluzioni 0.0033% in acqua a diversi pH nel documento anteriore sono riportati dati solo fino a 14 giorni da cui si rileva comunque che le soluzioni conservano un titolo superiore al 95% solo a  $\text{pH} \leq 4.0$ ; le soluzioni in solo glicole propilenico, veicolo che comunque non è

---

idoneo per la somministrazione via nebulizzazione, si dimostrano sufficientemente stabili solo a pH 2.8.

DE 19625027 rivendica soluzioni di farmaci quali flunisolide e budesonide, stabili per aggiunta di un acido organico od inorganico, per la preparazione di aerosol pressurizzati privi di gas propellenti, in un veicolo costituito da almeno il 70% di etanolo. Tali soluzioni, in ragione dell'elevata percentuale di etanolo, notoriamente irritante, non sono però utilizzabili per nebulizzazione e contengono sempre EDTA. Inoltre sono riportati dati relativi a soluzioni conservate a 80° C per tre mesi, condizioni non contemplate in tema di stabilità dalle linee guida ICH in vigore.



Nel caso delle soluzioni dell'invenzione, l'utilizzo di percentuali relativamente elevate di glicol propilenico permette inoltre di evitare l'impiego di conservanti come dimostrato dal fatto che la carica microbica si mantiene entro i limiti previsti dalla Ph. Eur. per tutto il periodo di stabilità del prodotto.

La realizzazione di soluzioni stabili senza l'impiego di stabilizzanti e conservanti permette di avere un grado di osmolarità più accettabile rispetto alle formulazioni in soluzione.note.

È stato infatti trovato, e costituisce un altro aspetto dell'invenzione che le formulazioni costituite da semplici soluzioni in acqua: glicol propilenico risultano più efficientemente nebulizzate delle corrispondenti soluzioni contenenti cloruro di sodio e/o sali funzionanti da tamponi o da stabilizzanti. Le formulazioni dell'invenzione sono in grado di erogare inoltre una quantità maggiore di principio attivo con MAD compreso tra 1 e 5 µm e quindi di dare

origine ad una frazione respirabile più elevata.

Davis S in Int. J. Pharm. 1, 71-83, 1978 riporta che se per nebulizzare steroidi in soluzione si utilizzano miscele di acqua e glicol propilenico, la percentuale ottimale di quest'ultimo ai fini di una efficiente nebulizzazione si aggira intorno al 50-60% v/v, ma non insegna a preparare soluzioni stabili in tale veicolo che non richiedano poi l'aggiunta di stabilizzanti o tamponi salini.

Derbacher J (Atemwegs-Lungenkrank 20, 381-82, 1994), in uno studio volto a sottolineare l'importanza del pH e della osmolarità delle soluzioni per via inalatoria, riporta, tra le altre, una soluzione di budesonide isotonica (282 mosm/l) con pH 4, ma non dà informazioni sulla composizione del veicolo né sulla concentrazione e sulla stabilità dell'ingrediente attivo utili per un impiego farmaceutico, né sulle performances, in termini di frazione respirabile erogata, efficace per un impiego terapeutico.

Rispetto alla prior art la composizione dell'invenzione si caratterizza pertanto per i seguenti aspetti distintivi:

- ingrediente attivo costituito da budesonide in soluzione in concentrazione compresa tra 0.001% e 0.1% e preferibilmente tra 0.025% e 0.05%;

- veicolo consistente in una miscela di acqua e glicole propilenico in rapporti compresi tra 60:40 v/v e 30:70 v/v e preferibilmente 50:50 v/v;

- assenza di conservanti e stabilizzanti;

- osmolarità ridotta;

- pH compreso tra 3.5 e 5 e preferibilmente tra 4 e 4.5;

stabilità per almeno 2 anni.

---

Analoghe composizioni possono essere preparate con glicocorticosteroidi acetonicici e in particolare con flunisolide.

I veicoli preferiti per le formulazioni dell'invenzione sono quelli costituiti da una miscela di acqua e glicol propilenico nei rapporti compresi tra 60:40 e 30:70 v/v, preferibilmente nel rapporto 50:50 v/v e la concentrazione del principio attivo nella soluzione è compresa tra 0.001 e 0.1% in peso.

Il pH può essere corretto utilizzando un qualsiasi acido forte concentrato come HCl e deve essere compreso tra 3.5 e 5.0, preferibilmente tra 4.0 e 4.5. Ingredienti attivi preferiti sono gli steroidi che sono solitamente somministrati nel trattamento per via inalatoria delle malattie respiratorie. Particolarmente preferiti sono i derivati acetonicici quali la flunisolide. Ancora più preferiti sono i derivati acetalici quali la budesonide o i suoi epimeri.

Le soluzioni ottenute possono essere ripartite in opportuni contenitori come i flaconi polidose per nebulizzazione o preferibilmente in fiale monodose, preformate o prodotte con una tecnologia in grado di garantire un infialamento in atmosfera inerte.

Il procedimento dell'invenzione è illustrato in dettaglio dagli esempi che seguono che comunque non ne limitano l'applicazione in alcun modo.

#### Esempio 1

#### Preparazione della soluzione di Budesonide 0.05% a pH 4.0 e studi di stabilità

Si versa il glicol propilenico in un miscelatore e si riscalda fino alla temperatura di 40-50° C. Si aggiungono 5 g (0.05%) di budesonide e si

---

mescola per circa 30 min. Si raffredda fino a temperatura ambiente. Si addiziona un volume uguale di acqua demineralizzata e si mescola per altri 15 minuti. Si corregge il pH della soluzione con HCl 0.1 N fino ad aversi un valore di 4.0. Si filtra la soluzione su membrana 0.65 mm. Si ripartisce la soluzione in fiale monodose in polipropilene da 2 ml.

Formula di fabbricazione

Componenti	Quantità	
	Complessiva della preparazione	Per unità farmaceutica
Budesonide	5 g	1 mg
Glicol propilenico	5 l	1 ml
Acqua demineralizzata q.b. a	10 l	2 ml
HCl 0.1 N q.b. a	4.0 ca	-

La stabilità delle fiale è stata valutata sia in condizioni naturali (25° C, 60% U.R.) che accelerate (40° C, 75% U.R.) [U.R. = umidità relativa]. I risultati sono riportati rispettivamente nelle Tabelle 1 e 2. Il titolo della budesonide e delle principali sostanze correlate (prodotti di degradazione) è stato determinato via HPLC.

I controlli microbiologici sono stati effettuati secondo Ph. Eur. III Ed.

La formulazione dell'invenzione risulta stabile dopo sei mesi di conservazione e non si osserva aumento della carica microbica. In condizioni naturali il titolo è superiore al 98%, mentre in condizioni accelerate è



**TABELLA 2 - Soluzione dell'esempio 1 -**

**Stabilità in condizioni accelerate (40°C , 75 / U.R.)**

Analisi	CONTROLLI TECNOLOGICI		CONTROLLI CHIMICI			
	Aspetto soluzione	Aspetto conf.	Titolo Budesonide (%)	Residuo %	Impurezze e degradati (area %)	pH
Limiti tentativi	Soluzione limpida incolore	Monodose incolore	0.0450-0.0525	95-105	-	-
0	Soluzione limpida incolore	Monodose incolore	0.0513	100	0.83	3.92
1 mese	Soluzione limpida incolore	Monodose incolore	0.0504	98.2	0.84	3.88
2 mesi	Soluzione limpida incolore	Monodose incolore	0.0506	98.6	1.55	4.01
3 mesi	Soluzione limpida incolore	Monodose incolore	0.0501	97.7	2.00	3.97
6 mesi	Soluzione limpida incolore	Monodose incolore	0.0491	95.7	4.07	3.89

**Esempio 2**

Preparazione della soluzione di Budesonide 0.05% a pH 4.5 e studi di stabilità

Secondo il procedimento riportato nell'esempio 1 si prepara una soluzione avente la seguente formula: \_\_\_\_\_

0.05% in salina: glicol propilenico 50:50 v/v il cui pH naturale non è stato corretto.

Una parte di tale soluzione è stata ripartita in fiale monodose da 2 ml (soluzione di confronto 4), mentre la restante è stata versata in un flacone di vetro ambrato e chiusa ermeticamente (soluzione di confronto 3).

Le fiale contenenti i vari tipi di soluzione ed il flacone di vetro sono state conservate a 40° C per un periodo di 6 mesi. Su tali campioni, è stato determinato il titolo della budesonide ed il pH. I risultati sono riportati in Tabella 5.

I risultati ottenuti sulle soluzioni tamponate a diversi valori di pH evidenziano un calo del titolo piuttosto elevato già dopo tre mesi; tali soluzioni risultano pertanto meno stabili rispetto a quelle descritte negli esempi 1 e 2.

La soluzione a pH naturale dopo 6 mesi di conservazione nelle fiale monodose si dimostra leggermente meno stabile delle soluzioni descritte negli esempi 1 e 2 (cfr. con Tabelle 2 e 4); nel caso della stessa soluzione, conservata nel flacone in vetro ambrato, il titolo cala invece drammaticamente con una perdita di circa il 20%. In questo caso il pH tende ad aumentare col tempo stabilizzandosi intorno ad un valore di circa 6. Il calo del titolo è probabilmente correlato all'aumento del pH.

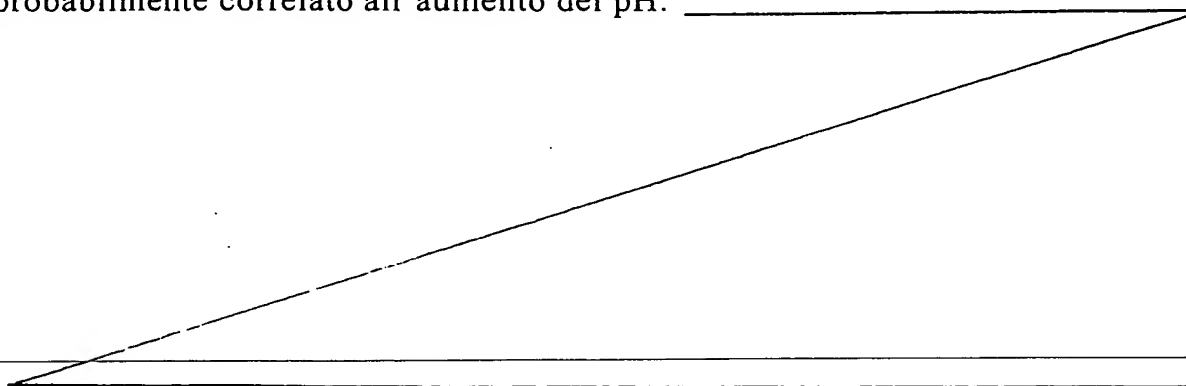


TABELLA 5 - Soluzioni di confronto dell'Esempio 3

Soluzione	Tempo 0		1 mese		2 mesi		3 mesi		6 mesi	
	(%)	pH	(%)	pH	(%)	pH	(%)	pH	(%)	pH
Sol. 3 - pH 5.7 (vetro)*	100.0	5.7	77.4	6.4	-	-	60.8	6.6	52.5	6.1
Sol. 4 - pH 4.7 (monodose)*	100.0		98.6	4.7	-	-	96.6	4.8	93.6	4.7
Sol. 5 - tampone pH 5.20	100.0	5.2	-	5.2	-	-	89.1	5.3	-	-
Sol. 6 - tampone pH 4.26	100.0	4.3	97.4	4.3	95.0	4.3	93.7	4.4	80.4	4.4
Sol. 7 - tampone pH 4.01	98.6	4.0	96.8	4.0	94.9	4.0	91.9	4.0	-	-
Sol. 8 - tampone pH 3.36	99.1	3.3	96.7	3.3	94.8	3.4	90.7	3.4	-	-

\* pH naturale (né corretto, né tamponato)

#### Esempio 4

Il comportamento alla nebulizzazione della soluzione per inalazione descritta nell'esempio 1 è stato valutato mediante analisi multi-stage liquid impinger (M.S.L.I.), come descritto nella Ph. Eur. III Ed, 1997, utilizzando un nebulizzatore ad aria compressa del commercio (PARI-BOY) per un tempo di nebulizzazione pari a 5 minuti. Lo strumento è costituito da diversi elementi in vetro, connessi tra loro in modo da dare origine a delle camere in grado di separare le goccioline in funzione delle loro dimensioni aerodinamiche. Di conseguenza, nelle varie camere di separazione, si depositano le particelle con dimensioni diverse.

In questo modo si possono determinare sia l'efficienza di nebulizzazione (percentuale della quantità di farmaco nebulizzato) sia i parametri utili per definire la frazione respirabile, vale a dire i parametri di frazione fine (quantità e % relativa di particelle di principio attivo con dimensione inferiore a 6.8 mm) e di frazione extra fine (quantità e % relativa di particelle di principio attivo con dimensione inferiore a 3  $\mu$ m).

Sono state nebulizzate per confronto le fiale monodose della formulazione attualmente in commercio come sospensione acquosa (Pulmicort®) e le fiale monodose contenenti la soluzione 4 in salina: glicol propilenico 50:50 v/v descritta nell'esempio 3. I risultati sono riportati in Tabella 6 come media di tre determinazioni.

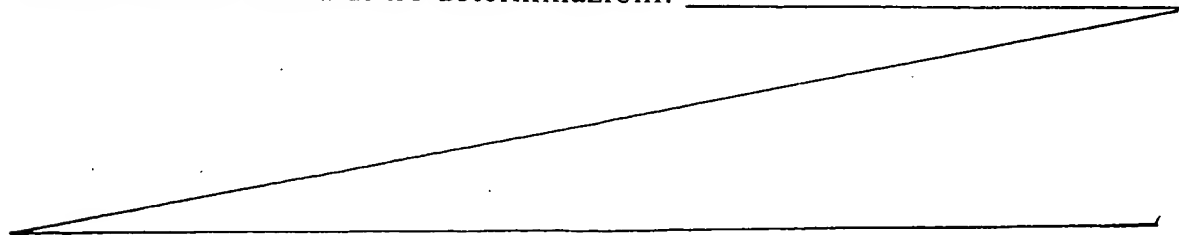


TABELLA 6

	Quantità di p. a. nebulizzata, µg	Fraz. Extrafine µg (%)	Fraz. Extrafine µg (%)	Efficienza (%)
Soluzione dell'es. 1	366	317 (86.7)	172 (47.2)	31.7
Soluzione 4 dell'es. 3	259	224 (86.5)	127 (49.0)	27.2
Pulmicort®	103	85 (82.5)	47 (45.6)	14.3

I risultati ottenuti dimostrano un significativo miglioramento in termini di efficienza di nebulizzazione e frazione fine ed extrafine erogata nel caso della soluzione dell'invenzione rispetto alla formulazione del commercio. Un apprezzabile miglioramento di tali parametri si osserva anche nei confronti della soluzione in salina: glicol propilenico 50:50 v/v (soluzione 4 dell'es. 3).

#### Esempio 5

Il profilo dimensionale delle goccioline generate per nebulizzazione delle soluzioni descritte negli esempi 1 e 2, è stato determinato mediante analisi API Aerosizer, utilizzando un nebulizzatore ad aria compressa del commercio (PARI-BOY).

Per confronto è stato determinato il profilo granulometrico della soluzione 4 in salina: glicol propilenico 50:50 v/v descritta nell'esempio 3.

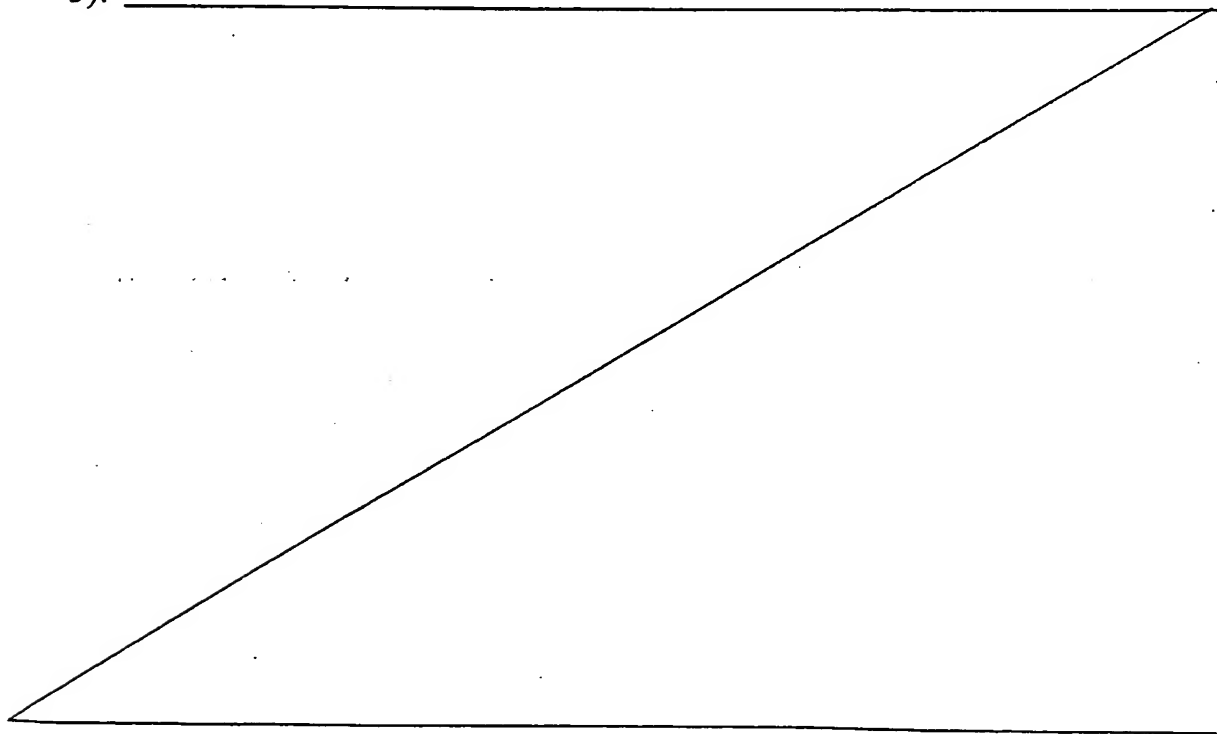
I risultati sono riportati in Tabella 7 come diametro (µm) al di sotto del quale è compreso rispettivamente il 10%, 50% e 90% delle goccioline.



TABELLA 7

	Diametro aerodinamico medio delle goccioline [MAD ] (µm)		
	10%	50%	90%
Soluzione dell'es. 1	2.26	3.86	5.79
Soluzione dell'es. 2	2.03	3.29	4.79
Soluzione 4 dell'es. 3	3.31	5.21	7.48

I risultati ottenuti dimostrano un significativo spostamento verso valori più bassi del profilo dimensionale delle goccioline generate per nebulizzazione a partire dalle soluzioni dell'invenzione rispetto a quelle della soluzione in salina: glicol propilenico 50:50 v/v (soluzione 4 dell'es. 3).



### RIVENDICAZIONI

1. Una formulazione farmaceutica per l'inalazione mediante nebulizzazione che consiste in una soluzione di uno steroide in cui:
    - a) la concentrazione dello steroide è compresa tra 0.01% e 0.1%.
    - b) il veicolo è costituito da una miscela di acqua e glicol propilenico in un rapporto compreso tra 60:40 e 30:70 v/v.
    - c) il pH è compreso tra 3.5 e 5.0 ed è stato corretto utilizzando un acido forte concentrato.
    - d) la percentuale di particelle di principio attivo nebulizzate con MAD minore di  $6.8\ \mu\text{m}$  è superiore al 70% e l'efficienza di nebulizzazione è maggiore del 20%.
  2. Una formulazione come da rivendicazione 1, in cui il veicolo è costituito da acqua e glicol propilenico in rapporto 50:50 v/v.
  3. Una formulazione come da rivendicazione 1, in cui il pH è compreso tra 4.0 e 4.5 ed è stato corretto utilizzando HCl.
  4. Una formulazione come da rivendicazione 1, in cui lo steroide è un derivato acetico quale la budesonide o i suoi epimeri od acetonidico quale la flunisolide.
  5. Una formulazione come da rivendicazione 1, in cui la concentrazione di budesonide è compresa tra 0.025 e 0.05%.
  6. Una formulazione come da rivendicazione 1, in cui la concentrazione della flunisolide è 0.1%.
  7. Un procedimento per la preparazione di formulazioni farmaceutiche per inalazione mediante nebulizzazione come da rivendicazione 1 in cui:
-

- a) viene allestita una soluzione del principio attivo in glicole propilenico a 40-50° C ;
- b) la soluzione così ottenuta, dopo raffreddamento viene diluita con acqua ;
- c) il pH viene corretto con un acido forte concentrato;
- d) la soluzione viene filtrata e ripartita in contenitori.

Milano, 23 luglio 1999

Il Mandatario  
(Minoja Fabrizio)  
di Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.

